



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL

Variabilidad de la frecuencia cardiaca de 24 horas y lesión vascular aterosclerótica

Luis García-Ortiz*, Angel García-García, José I. Recio-Rodríguez,
Emiliano Rodríguez-Sánchez, Cristina Agudo-Conde y Manuel A. Gómez-Marcos

Unidad de Investigación de Atención Primaria La Alamedilla, Sanidad Castilla y León (Sacyl), Instituto Biosanitario de Salamanca (IBSAL), Red de Investigación en actividades preventivas y promoción de la salud (redIAPP), Salamanca, España

Recibido el 19 de mayo de 2012; aceptado el 24 de mayo de 2012
Disponible en Internet el 8 de julio de 2012

PALABRAS CLAVE

Variabilidad de la frecuencia cardiaca;
Grosor íntima-media carotídeo;
Rigidez arterial

Resumen

Introducción: El objetivo del estudio es analizar la relación entre la variabilidad de la frecuencia cardiaca de 24 h y la estructura y función vascular en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Métodos: Estudio descriptivo transversal. Se incluyeron 301 pacientes (edad media, 54 ± 12 años; 61,8% varones) con algún factor de riesgo. La variabilidad de la frecuencia cardiaca se evaluó con la monitorización ambulatoria de 24 h (DS_FC24h); el grosor íntima-media (GIM) carotídeo, con ecografía; la rigidez arterial, con la velocidad de la onda del pulso (VOP) y el índice de rigidez arterial ambulatoria (AASI), y los parámetros hemodinámicos, con el índice de aumento de la presión arterial periférico (PAIx) y central (CAIx).

Resultados: Todos los parámetros evaluados son mayores en los primeros cuartiles de la DS_FC24h, a excepción del PAIx, aunque la VOP no alcanza la significación estadística. Encontramos una correlación negativa de la DS_FC24h con la GIM media ($r = -0,271$; $p < 0,01$), la VOP ($r = -0,120$; $p < 0,05$), el AASI ($r = -0,322$; $p < 0,01$), el PAIx ($r = -0,122$; $p < 0,05$) y el CAIx ($r = -0,248$; $p < 0,01$). Sin embargo, al ajustar por edad se pierde la significación de la VOP y del PAIx. En los modelos de regresión lineal múltiple, solo el GIM, el AASI y el CAIx mantienen la significación después de los ajustes.

Conclusión: La variabilidad de la frecuencia cardiaca muestra una relación inversa con el grosor íntima-media carotídeo, el índice de rigidez arterial ambulatoria y el *augmentation index* central. La relación con la velocidad de la onda del pulso y el *augmentation index* periférico parece estar mediada por la edad.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Lgarciao@usal.es (L. García-Ortiz).

KEYWORDS

Heart rate variability;
Carotid intima-media
thickness;
Arterial stiffness

24 hour heart rate variability and atherosclerotic vascular damage**Abstract**

Introduction: The aim of this study is to analyse the relationship between the 24 hour heart rate variability and vascular structure and function in patients with cardiovascular risk factors.

Methods: A descriptive, cross-sectional study was conducted on 301 patients (mean age 54 ± 12 years, 61.8% males) with any risk factor. The 24 hour heart rate variability (DS_FC24h) was assessed using an outpatient monitoring device. The rest of the variables were the carotid intima-media thickness (CIMT), measured by ultrasound, arterial stiffness with pulse-wave velocity (PWV), the ambulatory arterial stiffness index, and the haemodynamic parameters with the peripheral arterial pressure (PAIx) and central arterial pressure (CAIx) index.

Results: All the parameters evaluated were higher in the first quartiles of the DS_FC24h, with the exception of the PAIx, although the PWV did not reach statistical significance. There was a negative correlation between the DS_FC24h and the mean CIMT ($r = -0.271$; $P < .01$), the PWV ($r = -0.120$; $P < .05$), AASI ($r = -0.322$; $P < .01$), PAIx ($r = -0.122$; $P < .05$) and CAIx ($r = -0.248$; $P < .01$). However, on adjusting for age the significance of the PWV and PAIx was lost. In the multiple regression models, only the CIMT, AASI, and the CAIx remained significant after the adjustments.

Conclusion: The heart rate variability shows an inverse relationship with carotid intima-media thickness, the ambulatory arterial stiffness index, and central augmentation index. The relationship with the pulse wave velocity and the peripheral augmentation index appears to be associated with age.

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

La frecuencia cardiaca (FC) ya ha sido descrita como un factor de riesgo independiente de morbilidad cardiovascular en el estudio de Framingham¹, pero disponemos de menos evidencias de la relación entre su variabilidad y la enfermedad cardiovascular. Una menor variabilidad de la frecuencia cardiaca se ha asociado con factores de riesgo como la hipertensión arterial², la diabetes³, la hipercolesterolemia⁴, el tabaquismo⁵, el sedentarismo⁶ y el estrés laboral^{7,8}; también se ha encontrado relación con la progresión de la arteriosclerosis coronaria⁹, así como con el incremento del riesgo de morbilidad cardiovascular en diferentes poblaciones¹⁰⁻¹³. La medida de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se ha usado para evaluar la modulación autonómica cardiaca, considerando oscilaciones de alta frecuencia (parasimpático) y baja frecuencia (simpático) cuando se valora con el ECG¹⁴. Kwon et al. encontraron una relación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca con el accidente cerebrovascular isquémico¹⁵ y atribuyeron este hallazgo a la neuropatía del sistema nervioso autónomo existente en estos pacientes. Se ha descrito una relación inversa entre la variabilidad de la frecuencia cardiaca y el grosor de la íntima-media (GIM) de carótida tanto en pacientes diabéticos¹⁶ como en sujetos sanos e hipertensos¹⁷. Perkins et al.¹⁸ describieron también una relación inversa de la velocidad de la onda del pulso carotídeo femoral con la variabilidad de la frecuencia cardiaca en varones sanos, aunque parecen estar mediadas por la edad. No obstante, la relación de los parámetros que evalúan la estructura y la función vascular con la variabilidad de la frecuencia cardiaca, evaluada con monitorización ambulatoria de 24h, está poco estudiada. El propósito de este estudio es analizar la relación existente entre la variabilidad de la frecuencia cardiaca

de 24 h y la estructura y función vascular evaluada con el grosor íntima-media carotídeo, la velocidad de la onda del pulso, el índice de rigidez arterial ambulatorio y el índice de aumento de la presión arterial central y periférico, en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Material y métodos**Diseño, ámbito y sujetos del estudio**

Estudio observacional transversal, desarrollado en una unidad de investigación de atención primaria. Mediante muestreo consecutivo de los pacientes que acudieron a las consultas del médico de familia y que fueron derivados a la unidad de investigación para evaluar el riesgo cardiovascular, se incluyeron 301 sujetos de 18 a 75 años con algún factor de riesgo y sin tratamiento con fármacos bradicardizantes (betabloqueantes y calcioantagonistas no dihidropiridínicos).

El tamaño de la muestra se considera suficiente para detectar una diferencia de 0,065 mm en el grosor íntima-media carotídeo entre los cuartiles de la desviación estándar de la frecuencia cardiaca de 24h, considerando una desviación estándar común del GIM de carótida de 0,115 mm, con un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 en un contraste bilateral. El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación del Hospital Universitario de Salamanca (España). Los sujetos han sido informados de los objetivos del proyecto y de riesgos y beneficios de las exploraciones realizadas y todos han firmado el consentimiento informado previo a la inclusión, de acuerdo a las recomendaciones generales de la declaración de Helsinki¹⁹.

Medidas

Variables sociodemográficas y factores de riesgo cardiovascular. Edad y sexo. Hipertensión, diabetes, dislipemia, tabaquismo y antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Medidas antropométricas. El peso se ha valorado con 2 determinaciones realizadas con báscula electrónica (Seca 770) previamente calibrada (precisión de $\pm 0,1$ kg), homologada, con el individuo descalzo y en ropa ligera. Las lecturas se redondean a 100 g. La altura se determina mediante tallímetro pared (Seca 222) portátil con la media de 2 mediciones, sin calzado, en posición erecta, ajustándolo al centímetro más próximo. Se ha estimado el índice de masa corporal: peso (kg)/talla (m)². Circunferencia de cintura: media de 3 mediciones con cinta métrica flexible en la cintura, sobre la cresta ilíaca, paralela al suelo y después de la inspiración de acuerdo a las recomendaciones de la SEEDO de 2007²⁰.

Laboratorio. Se ha realizado una extracción de sangre para valorar lípidos, glucemia y función renal (creatinina e índice albúmina/creatinina) para evaluar el riesgo vascular.

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) se ha efectuado en un día de actividad normal, con un manguito adecuado para el tamaño del brazo del paciente. Para la determinación se ha empleado un sistema de control modelo Spacelabs 90207 (Spacelabs 90207, Healthcare, Issaquah, Washington, EE. UU.), que ha sido previamente validado²¹. Se han considerado registros válidos aquellos en los que el porcentaje de lecturas válidas ha sido $\geq 80\%$ del total y no hubiera ninguna hora sin ninguna lectura. Igualmente, para la validez del registro se requiere un mínimo de 14 medidas durante el período de actividad o un mínimo de 7 durante el período de descanso. El monitor se programó para obtener medidas de presión arterial cada 20 min durante el período de actividad y cada 30 min en el período de descanso. Se ha valorado la presión arterial sistólica y diastólica, la frecuencia cardíaca y la variabilidad de la frecuencia cardíaca mediante la desviación estándar de las medidas en cada período.

Se ha estimado el *índice de rigidez arterial ambulatorio (AASI)*, definido como 1 menos la pendiente de la recta de regresión de las presiones arteriales diastólicas y sistólicas de cada paciente, cuyos valores varían entre 0 y 1 en función del endurecimiento arterial²².

Evaluación del grosor íntima-media (GIM) carotídeo. La ecografía de carótida la han realizado 2 investigadores entrenados previamente con un ecógrafo Sonosite Micromax y con el software Sonocal, que realiza mediciones automáticas del GIM de la carótida común, y una sonda lineal de 5-10 MHz. La exploración se realiza con los sujetos en decúbito supino con el cuello en hiperextensión. Las mediciones de la íntima-media de la carótida común se han realizado de acuerdo al Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus²³. Se han obtenido imágenes longitudinales y se han realizado 6 medidas en cada carótida común, lateral, anterior y posterior en la pared proximal y en la distal. Las mediciones se han realizado en la carótida común a un centímetro de la bifurcación, obteniendo valores medios y máximos, así como la presencia de placas ateroscleróticas.

La concordancia entre los 2 observadores independientes ha sido previamente evaluada, usando el coeficiente de correlación intraclase, el cual mostró unos valores de 0,974 (IC del 95%: 0,935 a 0,990) para el acuerdo intraobservador en medidas repetidas en 20 sujetos, y de 0,897 (IC del 95%: 0,740 a 0,959) para el acuerdo interobservador. Con el análisis de Bland-Altman, el límite de acuerdo interobservador fue de 0,022 (IC del 95%: -0,053 a 0,098) y el intraobservador de 0,012 (IC del 95%: -0,034 a 0,059). Se considera patológico si el GIM medio es superior a los 0,9 mm o ante la presencia de placas ateroscleróticas de diámetro mayor de 1,5 mm o incremento focal de 0,5 mm o 50% del GIM adyacente, siguiendo los criterios del consenso europeo antes mencionado.

Índice de aumento central (CAIx) y periférico (PAIx) y velocidad de la onda de pulso (VOP). Mediante el Sphigmo cor System (Px Pulse Wave Analysis, Atcor Medical, Australia), con el paciente sentado con el brazo apoyado en una superficie rígida, se determinó el análisis de la onda del pulso mediante un sensor en la arteria radial, estimando mediante una transformación matemática la onda del pulso aórtico. A partir de la morfología de la onda aórtica se estima la presión arterial central (aórtica), el incremento de presión y el CAIx, definido como el porcentaje de aumento de la presión de pulso central: $\text{Alx} = \text{incremento de presión} / \text{presión del pulso} \times 100$. El PAIx estimado desde la onda de pulso radial mediante la siguiente fórmula: Segundo pico de presión arterial sistólica (PAS2) - presión arterial diastólica (PAD) / (primer pico de la PAS-PAD) $\times 100$ ²⁴. Mediante el Sphigmo cor System (Vx Pulse Wave Velocity) y con el paciente en decúbito supino, se analiza la onda del pulso en carótida y femoral, estimando el retraso con respecto a la onda del ECG y calculando la VOP.

Análisis estadístico

Los resultados se han expresado según la media \pm desviación estándar en variables cuantitativas o mediante la distribución de frecuencias en el caso de las cualitativas. El test del ANOVA se ha utilizado para comparar las medias de los parámetros de rigidez entre los cuartiles de la desviación estándar de la frecuencia cardíaca de 24 h. Para los contrastes a posteriori se ha utilizado el método de LSD, con alfa $< 0,05$. Para analizar la relación entre variables cuantitativas se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson y la correlación parcial para realizar los ajustes por variables de confusión. Mediante el procedimiento GLM se ha realizado el análisis multivariante en el que se han considerado como variables dependientes el GIM medio, la VOP, el AASI, el PAIx y el CAIx, y como variable independiente la desviación estándar de la frecuencia cardíaca de 24 horas (DS_FC 24h). Se han considerado 5 modelos: modelo 1: sin ajustes; modelo 2: ajustado por edad; modelo 3: añadiendo el sexo; modelo 4: añadiendo la presión arterial media de 24 hs (PAM24h), y modelo 5: añadiendo la media de la frecuencia cardíaca de 24 h (FC24h). Para los contrastes de hipótesis se fija un riesgo alfa de 0,05 como límite de significación estadística. El programa estadístico utilizado ha sido el SPSS, v.18.0.

Tabla 1 Características clínicas y biológicas basales

	Media, número	Desviación estándar (%)
Edad	54,3	12,1
Sexo (varones), n (%)	186	61,8
Tabaquismo, n (%)	75	24,9
Hipertensión n (%)	225	75,1
Diabetes mellitus n (%)	72	23,9
Dislipemia n (%)	232	77,1
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	4	1,3
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,28	4,36
Perímetro de la cintura (cm)	97,04	11,90
Presión arterial sistólica de 24 h (mmHg)	125,88	12,14
Presión arterial diastólica de 24 h (mmHg)	77,56	9,86
Presión arterial media de 24 h (mmHg)	93,66	9,74
Frecuencia cardiaca de 24 h (latidos/min)	73,55	9,91
Desviación estándar de la FC de 24 h (latidos/min)	10,51	3,22
Presión arterial sistólica en actividad (mmHg)	129,77	12,68
Presión arterial diastólica en actividad (mmHg)	81,02	10,61
Frecuencia cardiaca en actividad (latidos/min)	76,97	10,66
Desviación estándar de la FC en actividad (latidos/min)	9,44	3,09
Presión arterial sistólica en descanso (mmHg)	114,47	13,69
Presión arterial diastólica en descanso (mmHg)	67,50	9,76
Frecuencia cardiaca en descanso (latidos/min)	63,72	9,27
Desviación estándar de la FC en descanso (latidos/min)	6,70	3,24
Glucemia (mg/dl)	97,06	27,77
Creatinina (mg/dl)	0,88	0,18
Colesterol total (mg/dl)	204,17	37,99
Colesterol HDL (mg/dl)	52,42	12,84
Fármacos antihipertensivos, n (%)	117	38,9
Fármacos antidiabéticos n (%)	62	20,6
Fármacos hipolipemiantes, n (%)	77	25,6

FC: frecuencia cardiaca.

Resultados

La edad media de la muestra estudiada es de 54 ± 12 años, con el 61,8% de varones. Están diagnosticados de hipertensión arterial el 75,1% y de diabetes mellitus el 23,9%. Consumen fármacos antihipertensivos el 38,9% e hipolipemiantes el 25,6%. En la [tabla 1](#) se muestra el resto de las variables descriptivas de la muestra.

En la [tabla 2](#) se pueden observar los parámetros de rigidez arterial en los distintos cuartiles de la desviación estándar de la frecuencia cardiaca de 24 h. A excepción del índice

de aumento periférico, todos los parámetros evaluados son mayores en los primeros cuartiles, es decir, cuando hay menor variabilidad, con diferencias estadísticamente significativas, a excepción de la velocidad de la onda del pulso. En la [figura 1](#) se pueden observar los cambios en los parámetros de rigidez arterial en los distintos cuartiles de la desviación estándar de la frecuencia cardiaca de 24 h antes y después de ajustar por la edad. Destaca el cambio de tendencia de la velocidad de la onda del pulso y la independencia total del PAIx con la SD de FC de 24 h tanto antes como después del ajuste.

Tabla 2 Estructura y función vascular por cuartiles de desviación estándar de la frecuencia cardiaca de 24 horas

	Global		Q1		Q2		Q3		Q4		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Edad	54,37	12,13	59,27	10,63	54,59	12,99	53,75	11,04	49,82	12,05	<0,001
GIM	0,72	0,12	0,77	0,12	0,72	0,12	0,71	0,10	0,70	0,11	<0,001
VOP	8,84	2,13	9,07	2,01	8,99	2,39	8,75	1,84	8,56	2,24	0,463
AASI10	3,79	0,62	4,04	0,71	3,92	0,59	3,65	0,55	3,56	0,46	<0,001
PAIx	90,65	19,64	93,59	18,06	89,74	17,14	92,53	19,63	86,68	22,95	0,144
CAIx	29,30	11,49	32,19	10,78	30,05	10,67	30,04	11,36	24,86	12,06	0,001

GIM: grosor íntima-media carotídeo; AASI10: índice de rigidez arterial ambulatoria \times 10; VOP: velocidad de la onda del pulso; PAIx: índice de aumento periférico; CAIx: índice de aumento central; DE: desviación estándar

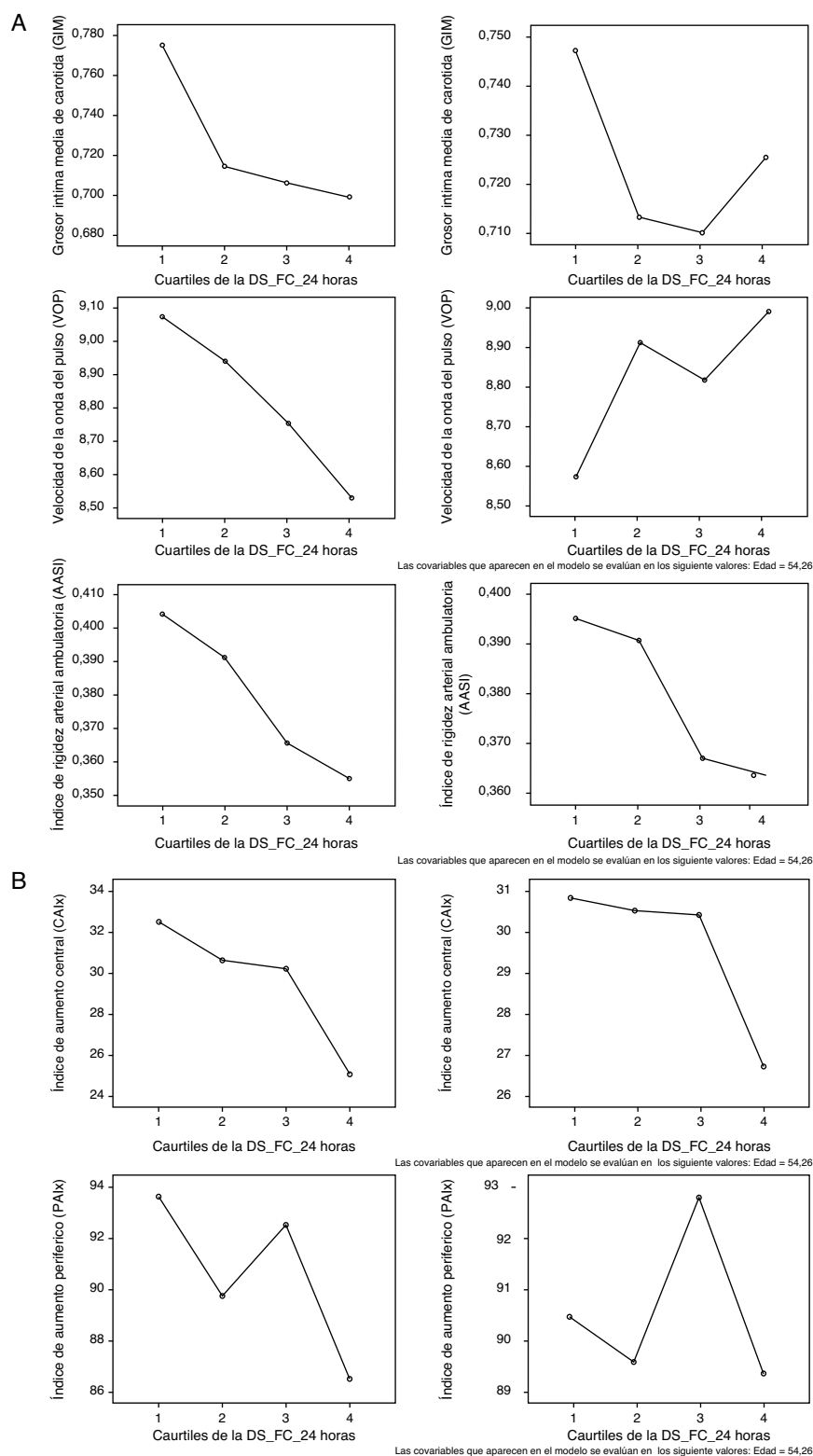


Figura 1 A) Grosor íntima-media carotídeo y parámetros de rigidez arterial según los cuartiles de la desviación estándar de la frecuencia cardiaca de 24 h, sin ajuste y ajustado por edad. GIM: grosor íntima-media carotídeo; AASI: índice de rigidez arterial ambulatoria; VOP: velocidad de la onda del pulso, DS_FC_24 horas: desviación estándar de la frecuencia cardiaca de 24 h. B) Parámetros hemodinámicos según los cuartiles de la desviación estándar de la frecuencia cardiaca de 24 h, sin ajuste y ajustado por edad. CAIx: índice de aumento central; PAIx: índice de aumento periférico; DS_FC_24 horas: desviación estándar de la frecuencia cardiaca de 24 h.

Tabla 3 Correlación de DS_FC 24 h y parámetros de estructura y función vascular

	Correlación de Pearson DS_FC 24 h	Correlación parcial ^a DS_FC 24 h
Grosor íntima-media de carótida	-0,271 ^c	-0,126 ^b
Velocidad de la onda del pulso	-0,120 ^b	0,053
Índice de rigidez arterial ambulatoria	-0,322 ^c	-0,236 ^c
Índice de aumento periférico	-0,122 ^b	-0,011
Índice de aumento central	-0,248 ^c	-0,161 ^c

DS_FC 24 h: desviación estándar de la frecuencia cardiaca de 24 horas.

^a Ajustada por edad.^b $p < 0,05$.^c $p < 0,01$.

Encontramos una correlación de Pearson negativa de la desviación estándar de la frecuencia cardiaca de 24 h con el GIM media ($r = -0,271$; $p < 0,01$), con la velocidad de la onda del pulso ($r = -0,120$; $p < 0,05$), con el AASI ($r = -0,322$; $p < 0,01$), con el PAIx ($r = -0,122$; $p < 0,05$) y con el CALx ($r = -0,248$; $p < 0,01$). Sin embargo, al ajustar por edad la

significación estadística de la correlación parcial solo se mantiene en el GIM, el AASI y el CALx, perdiéndose en los otros 2 parámetros analizados (tabla 3).

Por último, en los modelos de regresión lineal múltiple (tabla 4), en el GIM y el AASI la significación se mantiene al ajustar en todos los modelos evaluados (edad,

Tabla 4 Modelos de regresión lineal múltiple

Variables dependientes	B	p	IC del 95%		R ² corr.
<i>Grosor íntima-media de carótida</i>					
Modelo 1	-0,010	<0,001	-0,014	-0,006	0,072
Modelo 2	-0,004	0,032	-0,007	0,000	0,420
Modelo 3	-0,004	0,014	-0,007	-0,001	0,453
Modelo 4	-0,004	0,015	-0,007	-0,001	0,455
Modelo 5	-0,004	0,019	-0,008	-0,001	0,453
<i>Velocidad de la onda del pulso</i>					
Modelo 1	-0,081	0,035	-0,157	-0,006	0,012
Modelo 2	0,029	0,372	-0,035	0,094	0,335
Modelo 3	0,028	0,400	-0,037	0,092	0,335
Modelo 4	0,028	0,377	-0,035	0,092	0,362
Modelo 5	-0,031	0,362	-0,098	0,036	0,399
<i>Índice de rigidez arterial ambulatoria</i>					
Modelo 1	-0,061	<0,001	-0,082	-0,041	0,103
Modelo 2	-0,042	<0,001	-0,062	-0,022	0,224
Modelo 3	-0,041	<0,001	-0,061	-0,021	0,231
Modelo 4	-0,041	<0,001	-0,060	-0,022	0,304
Modelo 5	-0,029	0,006	-0,049	-0,008	0,322
<i>Índice de aumento periférico</i>					
Modelo 1	-0,747	0,036	-1,446	-0,049	0,012
Modelo 2	-0,062	0,856	-0,735	0,611	0,156
Modelo 3	0,061	0,849	-0,565	0,686	0,272
Modelo 4	0,068	0,827	-0,545	0,681	0,302
Modelo 5	0,502	0,135	-0,157	1,161	0,351
<i>Índice de aumento central</i>					
Modelo 1	-0,892	<0,001	-1,283	-0,501	0,062
Modelo 2	-0,538	0,006	-0,920	-0,157	0,177
Modelo 3	-0,467	0,010	-0,820	-0,113	0,298
Modelo 4	-0,461	0,008	-0,801	-0,121	0,351
Modelo 5	-0,160	0,384	-0,522	0,201	0,384

Variables dependientes: grosor íntima-media de carótida, índice de rigidez arterial ambulatoria $\times 10$, velocidad de la onda del pulso, índice de aumento periférico e índice de aumento central.

Variable independiente: desviación estándar de la frecuencia cardiaca de 24 h.

Modelo 1: sin ajuste. Modelo 2: ajustado por edad. Modelo 3: ajustado por edad y sexo. Modelo 4: ajustado por edad, sexo y presión arterial media de 24 h. Modelo 5: ajustado por edad, sexo, presión arterial media de 24 h y frecuencia cardiaca de 24 h.

sexo, PAM 24h y FC de 24h). El central Alx mantiene la significación hasta el cuarto modelo, perdiéndola al ajustar por la frecuencia cardíaca. La velocidad de la onda del pulso y el PALx solo alcanzan la significación en el modelo sin ajustar, perdiéndola en el primer ajuste por edad.

Discusión

El principal hallazgo de este estudio en 301 pacientes con factores de riesgo cardiovascular y sin fármacos bradicardizantes es una relación negativa de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, valorada con la desviación estándar de la frecuencia cardíaca de 24h, con el grosor íntima-media carotídeo, con el índice de rigidez arterial ambulatoria y con el índice de aumento de la presión arterial central. La relación negativa de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con el índice de aumento periférico y la velocidad de la onda del pulso encontrada se pierde al ajustar por edad.

Heikuri et al.⁹ ya describieron una asociación entre una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca y la progresión de arterioesclerosis coronaria. Estos hallazgos son similares a la asociación encontrada en este estudio con el grosor íntima-media, en el que por cada unidad de descenso de la variabilidad el GIM de carótida se incrementaría 0,004 mm. Estas asociaciones podrían ser explicadas por factores hemodinámicos, efectos del sistema nervioso autónomo o una combinación de ambos. Gottsaer et al.¹⁶ encontraron una asociación semejante ($r = -0,43$; $p = 0,001$) entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca pero evaluada con ECG de 24h y el GIM de carótida en sujetos diabéticos, y además concluyen que una baja variabilidad de la frecuencia cardíaca podría predecir una mayor progresión de la arteriosclerosis.

La asociación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, evaluada con MAPA de 24h, y la velocidad de la onda del pulso evaluada con Sphigmocor encontrada, se pierde después del ajuste por la edad. Nakao et al.²⁵ evaluaron la velocidad de la onda del pulso con VASERA (ba PWV) y la variabilidad de la frecuencia cardíaca con ECG, y encontraron asociación negativa con la variabilidad de alta frecuencia que se perdía al ajustar por factores de riesgo y asociación positiva con el ratio baja/alta frecuencia, que se mantenía después del ajuste. Sin embargo, Perkins et al.¹⁸, en un estudio realizado en sujetos caucásianos sanos, aunque encontraron una asociación inversa entre la velocidad de la onda del pulso y la variabilidad de la frecuencia cardíaca, tanto con alta como con baja frecuencia, pero no el ratio baja/alta, en el análisis multivariante se pierden estas asociaciones al ajustarlo por la edad, siendo esta variable y la presión arterial sistólica los principales predictores de la velocidad de la onda del pulso. Por lo tanto, las discrepancias encontradas entre el estudio de Nakao, el de Perkins y nuestros datos podrían ser explicadas por la diferente metodología en la evaluación de la onda del pulso (Vasera frente a Sphigmocor y Complior) y la variabilidad (ECG y monitorización ambulatoria de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca) y por la composición de la muestra: unos son orientales más jóvenes (40 años) y los otros son caucásianos con una edad media

algo superior (50 y 54 años), y en nuestro caso con factores de riesgo cardiovascular. Como ya se ha mostrado en diferentes estudios, la edad es un factor que influye tanto en el descenso de la variabilidad de la frecuencia cardíaca²⁶ como en el incremento de la rigidez arterial²⁷, y por lo tanto es necesario tenerlo en cuenta a la hora de analizar las relaciones encontradas. En este estudio se muestra que la edad media va descendiendo desde el cuartil 1 de la DS de la FC de 24h (59 años) al cuartil 4 (50 años), siguiendo en general la misma tendencia que los parámetros que evalúan la estructura y la función vascular. No obstante, la velocidad de la onda del pulso, como se puede ver en la figura 1, parece ser el parámetro más afectado por la edad, y cambia completamente la tendencia después del ajuste.

En el estudio Café²⁸ encontraron una relación inversa entre la frecuencia cardíaca y el índice de aumento central, pero no hemos encontrado estudios que analicen la relación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca ni con el índice de aumento central ni con el periférico. Los datos de este estudio sugieren que la relación es más consistente con el índice de aumento central —aunque se pierde tras el ajuste por la frecuencia cardíaca— que con el periférico, en el que la relación encontrada parece estar mediada por la edad. Tampoco hemos encontrado estudios que analicen la relación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con el AASI. No obstante, la relación inversa encontrada en este estudio es consistente y se mantiene después del ajuste realizado.

Como limitaciones de este estudio podemos considerar en primer lugar la heterogeneidad de la muestra, pues está compuesta por sujetos con algún factor de riesgo cardiovascular, diabetes, hipertensión, dislipemia, tabaquismo u obesidad. En segundo lugar hay que reseñar que el 40% está con tratamiento antihipertensivo y el 25% con tratamiento hipolipemiente, aunque se excluyeron los sujetos con fármacos bradicardizantes, que podrían alterar la medida de la frecuencia cardíaca. La medida de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha realizado con la monitorización de la presión arterial de 24h, por lo que es necesario tenerlo en cuenta para la comparación con estudios que la han evaluado mediante el ECG.

En conclusión, la variabilidad de la frecuencia cardíaca, estimada con la desviación estándar de la frecuencia cardíaca de 24h por monitorización ambulatoria, muestra una relación inversa con el grosor íntima-media carotídeo, el índice de rigidez arterial ambulatoria y el *augmentation index* central. La relación encontrada con la velocidad de la onda del pulso y el *augmentation index* periférico parece estar mediada por la edad. Este parámetro podría tener utilidad clínica para identificar a los sujetos con mayor riesgo de presentar alteraciones de la estructura y de la función vascular.

Financiación

El proyecto que ha dado origen a este trabajo, titulado «Análisis de la frecuencia cardíaca en reposo y actividad como marcador de lesión vascular aterosclerótica», ha sido financiado por la Fundación/Sociedad Española de Arteriosclerosis en la convocatoria de becas de investigación de 2010 en la sección de Atención Primaria.

Autoría

Concepto y diseño del estudio: LGO, MAGM, AGG. Recogida de datos: JIR, CAC. Análisis estadístico e interpretación de datos: LGO. Borrador del manuscrito: LGO. Revisión crítica del manuscrito: AGG, MAGM, ERS. Supervisión del trabajo: LGO. Todos los autores han leído y aprobado el manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger Jr RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113:1489-94.
- Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension*. 2003;42:1106-11.
- Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2000;86:309-12.
- Christensen JH, Toft E, Christensen MS, Schmidt EB. Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1999;145:181-6.
- Kobayashi F, Watanabe T, Akamatsu Y, Furui H, Tomita T, Ohashi R, et al. Acute effects of cigarette smoking on the heart rate variability of taxi drivers during work. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31:360-6.
- Rennie KL, Hemingway H, Kumari M, Brunner E, Malik M, Marmot M. Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am J Epidemiol*. 2003;158:135-43.
- Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2010;141:122-31.
- Hintsanen M, Elovainio M, Puttonen S, Kivimäki M, Koskinen T, Raitakari OT, et al. Effort-reward imbalance, heart rate, and heart rate variability: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Behav Med*. 2007;14:202-12.
- Huikuri HV, Jokinen V, Syväne M, Nieminen MS, Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1979-85.
- Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2001;24:1793-8.
- Tsuji H, Venditti Jr. FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90:878-83.
- Tsuji H, Larson MG, Venditti Jr. FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94:2850-5.
- Eguchi K, Schwartz JE, Pickering TG, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, et al. Increased heart rate variability during sleep is a predictor for future cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res*. 2010;33:737-42.
- Task Force of the European Society of Cardiology, the North American Society of Pacing, Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
- Kwon DY, Lim HE, Park MH, Oh K, Yu SW, Park KW, et al. Carotid atherosclerosis and heart rate variability in ischemic stroke. *Clin Auton Res*. 2008;18:355-7.
- Gottseater A, Ahlgren AR, Taimour S, Sundkvist G. Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Clin Auton Res*. 2006;16:228-34.
- Gautier C, Stine L, Jennings JR, Sutton-Tyrrell K, Muldoon MB, Kamarck TW, et al. Reduced low-frequency heart rate variability relates to greater intimal-medial thickness of the carotid wall in two samples. *Coron Artery Dis*. 2007;18:97-104.
- Perkins GM, Owen A, Swaine IL, Wiles JD. Relationships between pulse wave velocity and heart rate variability in healthy men with a range of moderate-to-vigorous physical activity levels. *Eur J Appl Physiol*. 2006;98:516-23.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA*. 1997;277:925-6.
- Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:184-96.
- Groppelli A, Omboni S, Parati G, Mancina G. Evaluation of noninvasive blood pressure monitoring devices Spacelabs 90202 and 90207 versus resting and ambulatory 24-hour intra-arterial blood pressure. *Hypertension*. 1992;20:227-32.
- Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2006;47:365-70.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75-80.
- Munir S, Guilcher A, Kamallesh T, Clapp B, Redwood S, Marber M, et al. Peripheral augmentation index defines the relationship between central and peripheral pulse pressure. *Hypertension*. 2008;51:112-8.
- Nakao M, Nomura K, Karita K, Nishikitani M, Yano E. Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and heart rate variability in young Japanese men. *Hypertens Res*. 2004;27:925-31.
- Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol*. 2004;93:381-5.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605.
- Williams B, Lacy PS. Cafe-Ascot-Investigators. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:705-13.